

Année 1953

16^{1°}

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Claude, Maurice, Jacques BOYER
NÉ LE 3 OCTOBRE 1920 A PARIS-4°

Présentée et soutenue publiquement le :

14 Janvier 1953

LA MALADIE D'ADDISON
Nouvelles conceptions pathogéniques et thérapeutiques

Président de Thèse : Monsieur de GENNES (Professeur)

UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DE MÉDECINE

Nom du Candidat : **BOYER.**

Prénoms : **Claude, Maurice, Jacques.**

Date de soutenance : **14 Janvier 1953.**

Numéro d'ordre : _____

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

BOYER (Claude). — La Maladie d'Addison. Nouvelles conceptions pathogéniques et thérapeutiques. — Paris, Imp. E. Pigelet, 1953. in-8°, 32 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1953, N°).

BOYER (Claude). — La Maladie d'Addison. Nouvelles conceptions pathogéniques et thérapeutiques. — Paris, Imp. E. Pigelet, 1953, in-8°, 32 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1953, N°).

BOYER (Claude). — La Maladie d'Addison. Nouvelles conceptions pathogéniques et thérapeutiques. — Paris, Imp. E. Pigelet, 1953, in-8°, 32 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1953, N°).

BOYER (Claude). — La Maladie d'Addison. Nouvelles conceptions pathogéniques et thérapeutiques. — Paris, Imp. E. Pigelet, 1953, in-8°, 32 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1953, N°).

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

DOYEN HONORAIRE :
M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIÈRE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut.*

ASSESSEUR : Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.	
Anatomie.....	OLIVIER	
Anatomie pathologique	DELARUE	
Bactériologie	GASTINEL	
Biologie médicale.....	VERNE	
Cancérologie médicale, sociale	HUGUENIN	
Carcinologie	OBERLING	
Chimie médicale	POLONOVSKI	
Cliniques chirurgicales {	Hôtel-Dieu	BROCQ
	Saint-Antoine	CADENAT
	Salpêtrière	MONDOR
	Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique..	MERLE D'AUBIGNÉ	
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT	
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie...	FÈVRE	
Clinique chirurgicale pleuro-pulmonaire	MONOD	
Clinique de la tuberculose	BERNARD	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS	

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale.	{ AMELINE	Clinique médicale ..	{ BOULIN
	{ MÉNÉGAUX		{ BROUET
	{ PATEL		{ CACHERA
	{ SICARD		{ DELARUE
Clinique obstétr. ...	{ DIGONNET	Clinique médicale ..	{ GARCIN
	{ ECALLE		{ HAGUENEAU
	{ SUREAU		{ LENÈGRE
Clinique ophtal.	RENARD		{ MARCHAL
Urologie	COUVELAIRE		{ SOULIÉ

Secrétaire de la Faculté : M. MOREL.

Secrétaire-adjoint : Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en chef : Docteur HAHN.

Bibliothécaires : Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT, LE NOIR.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Année 1953

Nº

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Claude, Maurice, Jacques BOYER
NÉ LE 3 OCTOBRE 1920 A PARIS-4°

Présentée et soutenue publiquement le :

14 Janvier 1953

LA MALADIE D'ADDISON

Nouvelles conceptions pathogéniques et thérapeutiques

Président de Thèse : Monsieur de GENNES (Professeur)

A mes Chers Parents,

Humble témoignage de ma
profonde affection.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur DE GENNES,

Professeur de la Chaire de Pathologie et Thérapeutique générales
à la Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre respectueuse reconnaissance.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris.

LA MALADIE D'ADDISON

NOUVELLES CONCEPTIONS
PATHOGÉNIQUES ET THÉRAPEUTIQUES



I. — AVANT-PROPOS

Depuis qu'en 1849 ADDISON décrivait une forme d'anémie non encore observée et qui s'accompagnait de lésions des capsules surrénales, bien des recherches ont été consacrées à cette forme d'insuffisance surrénale, sans aboutir toutefois à une explication étiopathogénique absolument satisfaisante.

S'il y a bien lésion des glandes, il semble que cette atteinte ne soit pas spécifique, et que la cause considérée longtemps comme unique, et en tous cas devenue classique, la tuberculose des surrénales, puisse être remplacée par d'autres altérations aboutissant cependant au même tableau clinique de maladie d'Addison. On est donc amené à penser que l'insuffisance fonctionnelle surrénalienne est la base physiopathologique de la maladie, quelle qu'en soit la cause anatomique. On comprend tout ce qu'une telle conception peut avoir d'importance sur le terrain dogmatique d'abord, sur le plan clinique ensuite.

Tout récemment, DE GENNES a attiré l'attention sur la possibilité qu'il y avait de trouver, à l'origine de tableaux cliniques Addisonniens, non plus une infection de la glande, en particulier de nature bacillaire, mais une rétraction du cortex, une atrophie simple, qui paraît actuellement de plus en plus fréquente dans les protocoles d'autopsie, dans les descriptions anatomopathologiques. S'il en était ainsi, la maladie d'Addison passerait du plan anatomopathologique au plan physiopathologique. Si actuellement c'est bien comme telle qu'elle est traitée, par une hormonothérapie de substitution, c'est parce que la lésion anatomique initiale, mal définie intra-vitam, échappait à nos moyens d'action.

S'il s'agit dans la majorité des cas d'une hypo-fonction surrénale de nature purement fonctionnelle, les conceptions thérapeutiques peuvent en être très profondément remaniées. Nous le verrons plus loin ; mais notons tout de suite que ces apports pathogéniques nouveaux apparaissent précisément au moment où le traitement hormonal de la maladie d'Addison est en pleine évolution.

Avec la découverte par extraction, puis la synthèse, d'une hormone active, cortine, désoxycorticostérone, les Addisonniens, ont connu une transformation radicale de leur état. Mais c'était là un traitement de substitution, agissant seulement le temps de son application. Quelques cas sembleraient prouver la possibilité de la guérison de la maladie d'Addison, mais il faut être très prudent dans l'appréciation de tels résultats, qui doivent être longtemps suivis, tandis que le diagnostic demande à être vérifié.

Depuis trois ans, la cortisone est à son tour apparue sur le théâtre de la thérapeutique hormonale. Nous verrons qu'à son tour cette hormone est utilisable dans l'insuffisance surrénale chronique, type Addisonien, mais que cependant jusqu'ici elle n'exclut pas la désoxycorticostérone. L'association des deux hormones a paru bénéfique dans certaines indications.

Ainsi, parallèlement se dessinent deux courants de pensée concernant l'un la pathogénie, l'autre le traitement de cette affection encore obscure à bien des égards qu'est la maladie d'Addison. Mais pour parallèles qu'ils soient au départ, ces deux courants ne s'ignorent pas, et ils s'influencent réciproquement. C'est pourquoi, nous trouvant à un véritable tournant de cette affection qui, par ailleurs, paraît augmenter de fréquence — peut-être simplement parce qu'elle est mieux connue, donc plus souvent diagnostiquée — nous avons pensé qu'il ne serait pas inutile de reprendre, dans une étude d'ensemble, les faits classiques qui ont mené aux conceptions pathogéniques et thérapeutiques les plus récentes.

Après un rapide historique de la maladie d'Addison, depuis un siècle qu'elle est connue, nous aborderons certains points de sa pathogénie : lésion anatomique certaine, mais n'agissant peut-être que par ses effets fonctionnels ; ou trouble fonctionnel primitif ; éventualité, encore discutable, de la guérison de cette maladie ; enfin, sa cause première tuberculeuse — cause classique — syphilis, cancer, exceptionnels, mais plutôt rétraction corticale, dont il faudrait préciser la nature de l'installation, primitive ou secondaire. Car ce que nous savons maintenant des interactions des glandes endocrines, hypophyse, thyroïde, gonades surrénales, nous montre qu'un syndrome endocrinien caractérisé peut fort bien avoir son point de départ au niveau d'une glande périphérique, d'un récepteur, ou de la glande centrale qu'est l'anté-hypophyse.

Enfin, nous rappellerons l'essentiel du traitement hormonal désormais classique de la maladie d'Addison et qui utilise, sous des formes diverses, la cortine de synthèse ; nous terminerons enfin en indiquant que l'emploi de la cortisone, si cette dernière ne saurait suffire à elle seule à rééquilibrer l'Addisonien, peut, associée à la désoxycorticostérone, donner des résultats très supérieurs à ceux de la première seule, et surtout en supprimer les inconvénients majeurs.

Malgré les acquisitions faites en pathogénie et en thérapeutique, le problème de la maladie d'Addison conserve bien des inconnues, qui s'opposent à l'institution d'un traitement étiologique vraiment actif et, surtout, curatif. Cependant l'orientation nouvelle donnée aux recherches actuelles permet d'espérer des progrès dans cette voie, progrès d'autant plus souhaitables que, nous l'avons déjà indiqué, les cas d'insuffisances surrénales de type Addisonien paraissent actuellement se multiplier.

* * *

II. — HISTORIQUE

Notre intention n'est évidemment pas de reprendre, dans une étude chronologique, la succession des faits qui ont marqué depuis bientôt un siècle l'histoire de la maladie d'Addison. Notre but est beaucoup plus modeste :

Nous voudrions indiquer brièvement dans quelles circonstances ADDISON en vint à établir une relation de causalité entre le tableau clinique dominé par l'anémie et qui devait porter son nom, et des lésions des « capsules surrénales ». Puis, passant rapidement sur quelques décades, nous arriverons à la découverte de la cortine sécrétée par la surrénale, et à sa réalisation synthétique, enfin son utilisation thérapeutique.

A cette seconde étape succèdera la période actuelle, dominée par la découverte et l'utilisation de la cortisone, avec leurs corollaires : l'établissement de tests de la fonction surrénale.

C'est le 15 mars 1849 que ADDISON, à la demande du Président de la South London Medical Society, exposait dans une conférence qui devait avoir un grand retentissement, sinon immédiat, au moins lointain, une forme particulière d'anémie observée et décrite auparavant, mais à laquelle on n'avait pas prêté suffisamment d'attention. En effet, ADDISON rapportait trois observations personnelles d'anémie, évoluant vers la mort ; à l'autopsie, il avait constaté des lésions des capsules surrénales, et était amené à se demander si ces organes, dont la fonction restait mystérieuse, n'intervenaient pas dans la pathogénie du syndrome observé : autrement dit, si les surrénales ne jouaient pas un rôle dans la fonction hématopoiétique, et si leurs altérations ne retentissaient pas sur la formule sanguine.

Pourtant, ces petites glandes étaient connues depuis longtemps, et Jean RIOLAN le premier les désignait, en 1629, sous le terme de capsules surrénales. Aussi n'est-il pas surprenant qu'en 1730 l'Académie des Sciences de Bordeaux ait offert un prix pour un essai sur le sujet : « Quel est l'usage des glandes surrénales ? » prix qui d'ailleurs ne fut jamais distribué. BARTHOLINUS, qui, le premier, décrit les glandes vaginales, pensait que les surrénales contenaient de la bile noire. En 1841, MAGENDIE remarquait que cette conception était périmée, et que « les capsules surrénales n'étaient pas des agents sécrétoires ». On pensait parfois que les surrénales étaient des reins foetaux qui cessaient de fonctionner à la naissance. Ce n'est que six années après sa première communication qu'ADDISON publie un nouveau travail « sur les effets constitutionnels et locaux de la maladie des capsules supra-rénales ». Il n'y a rien à ajouter ni à retrancher à cette magistrale description clinique de la maladie d'Addison : anémie, asthénie, pertes des forces, coloration allant de la cendre au brou de noix, plus marquée en certaines zones ; taches pigmentées sur les muqueuses.

Mais cette publication n'eut aucun retentissement et même, en Grande-Bretagne, on nia la réalité de cette maladie. TROUSSEAU, en France, fit en 1856 une leçon sur cette affection à laquelle il donna le nom de « maladie d'Addison ». BROWN-SEQUART réalisa expérimentalement la maladie chez des lapins surrénalectomisés, et aboutit à la conclusion que les surrénales élaborent une substance nécessaire à la vie. Cette conception de la fonction endocrine fut accueillie avec scepticisme. Et il fallut attendre 1894 pour que OLIVER et SHAFER puissent démontrer la présence d'une substance hypertensive dans la médullo-surrénale.

Puis vint une période de silence relatif, d'où la maladie d'Addison ne put sortir que lorsque furent mises au point les techniques de laboratoire permettant des dosages biologiques, et des techniques de chimie biologique permettant l'analyse et la synthèse des sécrétions hormonales.

C'est dire que ce n'est vraiment que depuis 1930 environ que la question a acquis des précisions physiopathologiques nécessaires à la compréhension des symptômes observés. LOEB, en 1933, montrait chez l'animal surrénalectomisé et chez l'homme atteint de maladie d'Addison, que l'insuffisance surrénale déterminait une déperdition importante de sels de sodium dans les urines, une rétention de potassium et une déshydratation qui semblait porter surtout sur la masse sanguine. Ces faits venaient expliquer les symptômes majeurs de la maladie d'Addison, état de déshydratation pouvant aller jusqu'au shock avec effondrement de la pression artérielle, collapsus vasculaire, adynamie, insuffisance rénale, reproduisant les tableaux de déshydratation d'autres origines.

Mais outre ces troubles de l'équilibre hydro-minéral, ont mit en évidence chez l'Addisonien des perturbations du métabolisme glucidique, hypoglycémie spontanée fréquente entraînant des troubles divers, du simple malaise à la crise convulsive. Ces accès hypoglycémiques peuvent apparaître soit après un jeûne prolongé, soit après un jeûne hydrocarboné, à la suite d'une infection, au décours d'une épreuve d'hyperglycémie prolongée. On constate chez ces malades une hypersensibilité insulinaire et une réponse hyperglycémique adrénalinique plus faible que chez le normal.

Ces diverses manifestations peuvent être corrigées par l'administration d'extraits corticaux : la cortine, thérapeutique substitutive paraissant idéale, puisqu'elle faisait disparaître les symptômes essentiels, pigmentation exceptée. La cortine naturelle fut l'objet de recherches analytiques actives aboutissant bientôt à l'isolement de toute une série de corps cristallisés appartenant à la famille chimique des stéroïdes. Parmi les corps qui possèdent une activité physiologique de type cortico-surrénal, les uns agissent surtout sur le métabolisme des hydrates de carbone, et plus faiblement sur celui des électrolytes ; les autres agissent surtout sur les électrolytes, et peu, ou pas du tout, sur les glucides. C'est au nombre de ces derniers que se place la désoxycorticostérone, dont la synthèse fut réalisée en 1937 par STEIGER et REICHSTEIN. L'hormone synthétique, hormone du sel et de l'eau, agit en retenant activement le sodium et le chlore, en facilitant l'élimination urinaire du potassium, en maintenant l'hydratation normale de l'organisme. Ce ne sont donc pas toutes les propriétés de l'extrait naturel, la cortine.

Administrée à des Addisoniens graves, l'hormone synthétique, associée à une certaine dose buccale de chlorure de sodium, a permis de réaliser « de véritables résurrections ». Mais la menace d'accidents, en particulier hypoglycémiques, n'en demeure pas moins, d'autant plus redou-

tables qu'ils surviennent chez des sujets bien équilibrés, donc ayant repris une vie quasi-normale. Ces crises d'hypoglycémie apparaîtront à la suite d'un jeûne un peu prolongé, d'un effort musculaire, d'une infection, et parfois même sans cause apparente. Un régime pauvre en glucides et prolongé trois jours a pu déclencher chez un Addisonien une hypoglycémie profonde allant jusqu'à la confusion mentale.

Chez les Addisoniens maintenus en bon état par l'hormone synthétique enfin, on a pu signaler des cas de mort subite. Tel fut le cas rapporté par J. DECOURT.

Aussi les recherches ne s'arrêtèrent-elles pas et dès 1939 on établit que l'administration simultanée de doses élevées de désoxycorticostérone et de chlorure de sodium pouvait entraîner une rétention excessive de sel et d'eau : c'est-à-dire que le traitement dépassait son but, qui était de lutter contre la déshydratation et l'appauvrissement chloruré de la maladie d'Addison elle-même. On a vu se constituer des œdèmes périphériques, des épanchements des séreuses, un œdème pulmonaire.

Expérimentalement, les doses élevées de désoxycorticostérone provoquèrent, avec un régime normalement chloruré, des accidents tardifs : une augmentation notable de l'ingestion et de l'excrétion d'eau, réalisant un véritable diabète insipide ; des troubles nerveux, faiblesse musculaire, démarche spasmodique, puis paralysie complète des extrémités, avec conservation des réflexes tendineux.

Ces divers phénomènes s'accompagnaient d'une chute importante du taux du potassium sérique.

Ainsi, malgré le très substantiel progrès réalisé par l'administration d'acétate de désoxycorticostérone, celui-ci ne constituait pas une thérapeutique substitutive idéale de la maladie d'Addison, puisqu'elle n'agit pas sur les troubles du métabolisme hydrocarboné, laissant subsister les risques d'hypoglycémie, et qu'elle peut entraîner des accidents cardiovasculaires liés à la rétention excessive d'eau et de sel, des accidents nerveux liés à la perte de potassium.

Malgré les inconvénients et les dangers inhérents à l'administration aux Addisoniens d'acétate de désoxycorticostérone, celui-ci a continué à être largement utilisé, en particulier sous forme d'implantations de pellets, complétés ou non d'injections d'hormone. On connaît mieux les risques de ce traitement substitutif, et on les réduit chaque jour davantage. Mais ces inconvénients expliquent que l'on ne s'en tienne pas là, et que les recherches se poursuivent, en particulier, nous allons le voir, par l'utilisation de la cortisone qui permet de réduire la désoxycorticostérone à des doses faibles ne présentant plus les risques que nous venons d'indiquer.

Dans les pages qui vont suivre, nous allons envisager un autre aspect du problème de la maladie d'Addison : celui de sa pathogénie : Lésion anatomique ou fonctionnelle, possibilité de guérison définitive, nature du facteur surrénal nocif initial, autant de points à examiner, mais hélas encore impossibles à élucider actuellement avec certitude.

*
* * *

III. — PATHOGENIE

Il est bien évident que c'est une insuffisance fonctionnelle des surrénales qui est à l'origine même de la maladie d'Addison. Mais on aimerait savoir si n'importe quelle atteinte, anatomique ou fonctionnelle, peut réaliser ce tableau particulier, ou s'il faut une influence néfaste toujours identique à elle-même, bien que réalisable par des voies différentes, pour aboutir à la symptomatologie Addisonienne.

Nous nous expliquons :

Pendant des dizaines d'années, on avait admis qu'à l'origine de la maladie d'Addison il existait une tuberculose bilatérale des surrénales. Celle-ci est-elle vraiment toujours en cause, ou une autre lésion de la glande, ou plutôt des glandes — puisque l'atteinte doit être bilatérale, faute de quoi une hypertrophie compensatrice, contralatérale, intervient et empêche l'insuffisance surrénale de s'établir — est-elle également capable de réaliser les symptômes de la maladie d'Addison ? Enfin, ne peut-on admettre que des influences purement fonctionnelles, et non plus lésionnelles, suffisent en entraînant l'hypofonction surrénalienne, à réaliser le tableau de la maison d'Addison ?

Autant de points que nous nous proposons de discuter ici.

En ce qui concerne tout d'abord les caractéristiques fonctionnelles de la maladie d'Addison, nous voudrions rappeler quelques tests et leurs réponses. La surrénale est inaccessible à l'exploration clinique directe ; c'est pourquoi les tests biologiques sont indispensables pour établir son insuffisance fonctionnelle.

Mais la corticosurrénale assume des fonctions complexes ; les méthodes d'exploration seront donc multiples. Alors que le métabolisme de l'eau et du sel est dominé par l'acétate de désoxycorticostérone, hormone synthétique qui diminue l'excrétion rénale du sodium et plus accessoirement du chlore ; des deux éléments sont donc retenus dans l'organisme, d'où augmentation de la masse hydrique qui tend à rétablir l'isotonie des liquides organiques.

Le métabolisme glucido-protidique est régi par les hormones dites II-oxystéroïdes, auxquelles appartient la cortisone. Ces corps rétablissent les réserves hydrocarbonées de l'organisme lorsque celui-ci est soumis au jeûne ou à l'effort, en mobilisant les protéines et en les transformant en glucides. La corticosurrénale sécrète également des hormones sexuelles du type androgénique : les 17 cétostéroïdes, présentes chez l'homme et chez la femme.

En cas d'hypofonctionnement corticosurrénalien il faut chercher à objectiver le trouble du métabolisme du sel et de l'eau qui, dans sa forme extrême, aboutit aux œdèmes, mais qui peut demeurer larvé. Les hormones corticosurrénales, auxquelles appartient la désoxycorticostérone, ont pour effet physiologique de diminuer l'excrétion du chlorure de

sodium, d'augmenter l'hydrémie. Sur le potassium, ces hormones exercent un effet opposé, puisqu'elles augmentent l'excrétion de ce corps et en appauvrissent l'organisme. Dans l'insuffisance surrénale, on va donc trouver une fuite de sodium, une diminution des liquides extra-cellulaires, une accumulation du potassium dans l'économie.

Pour mettre en évidence ces troubles, on s'adressera : au dosage du chlore, du sodium et du potassium ; on trouvera des chiffres théoriquement intéressants, puisque dans la maladie d'Addison il y a fuite de chlore et de sodium. Mais en pratique ces dosages ne gardent que peu de signification, parce que le syndrome biologique typique :

hyponatrémie-hypochlorémie-hyperkaliémie

n'apparaît que dans les poussées aiguës de l'insuffisance surrénalienne. Ce même syndrome biologique peut, en outre, être constaté dans des états simulant la maladie d'Addison, mais qui n'ont rien à voir avec elle : il suffit, en effet, que soient présents la diarrhée et les vomissements abondants.

Le test de CUTLER, POWER et WILDER repose sur le fait que même privé de sel, les Addisoniens continuent à en éliminer. Il s'agit donc en fait d'exagérer le tableau clinique et biologique Addisonien en plaçant le malade pendant trois jours au régime déchloruré strict ; on surveille la courbe pondérable, les valeurs tensionnelles, on prend du sang avant le début de l'épreuve et après sa fin, afin de doser la chute du chlore, du sodium et du potassium. Ces mêmes dosages sont faits dans les urines recueillies pendant les trois jours. On envisagera la maladie d'Addison lorsque le test sera positif, c'est-à-dire que la courbe tensionnelle et pondérale marquera une chute rapide, tandis que l'asthénie et les troubles digestifs s'intensifieront. Ces réactions sont en elles-mêmes suffisantes, mais mieux vaut les compléter des dosages biologiques qui montreront un taux de sodium et de chlore abaissé au-dessous de la normale, un taux de potassium augmenté. Dans les urines, ces différents corps continuent à être excrétés comme si le malade était soumis à un régime comportant des quantités normales de ces éléments.

C'est également une exagération des troubles humoraux que se propose de provoquer le test de Harrop, en réalisant une surcharge de potassium : le matin du premier jour de la restriction chloruro-sodique on donne au malade 33 mg de citrate de potassium par kilo de poids du corps. Mais comme dans l'épreuve précédente, il s'agit d'aggraver, de déséquilibrer le malade, et cela ne peut se faire sans risques.

Aussi mieux vaut s'adresser au test de ROBINSON, POWER et WILDER, non dangereux, et basé sur le fait que la diurèse provoquée par l'ingestion d'eau subit chez l'Addisonien retard et diminution importante. On peut en même temps apprécier les cléarances chlorurées et uréiques, perturbées chez les malades Addisoniens. La technique est la suivante :

On demande au malade de vider sa vessie la veille de l'épreuve, à 22 h. 30 ; puis le lendemain matin, à 7 h. 30, et on mesure la quantité d'urine émise pendant la nuit. Nouvelle miction à 8 h. 30, puis on fait boire au sujet 20cc. d'eau par kilo de poids du corps, en quarante cinq minutes. A partir de ce moment, on le fait uriner toutes les heures jusqu'à midi 30, et on place chaque fois les urines dans un bocal séparé ; on mesure le volume de chacune des émissions horaires. Si la quantité

d'urines nocturnes est supérieure à la quantité de l'émission horaire la plus élevée, l'insuffisance surrénale est probable. Dans le cas contraire, si une des émissions horaires est plus importante que l'émission nocturne, on précise le trouble par l'étude des clearances. On fait donc une prise de sang sur le malade demeuré à jeun jusqu'à la fin de l'expérience, c'est-à-dire jusqu'à 12 h. 30. Dans ce prélèvement on dose le chlore plasmatique et l'urée sanguine, et on évalue l'urée et le chlore urinaires sur le bocal nocturne. On calcule alors le rapport :

$$\frac{\text{urée urinaire (mmg \%)} \quad \text{chlore plasmatique (mg\%)}}{\text{urée sanguine (mmg \%)} \quad \text{chlore urinaire (mg \%)}} \\ \frac{\text{volume du prélèvement horaire maximum en cm}^3}{\text{volume des urines nocturnes en cm}^3}$$

Si ce rapport est inférieur à 50, il s'agit probablement d'une maladie d'Addison (la néphrite étant naturellement exclue). Pour étudier les troubles du métabolisme glucido-protidique, on s'adressera à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée qui, chez l'Addisonien, donne une courbe basse, une flèche d'hyperglycémie ne dépassant pas 1 gr. 50 pour 1.000 à l'épreuve de sensibilité à l'insuline ; cependant ces dernières années on a constaté qu'une telle épreuve, qui provoque une chute profonde de la glycémie, est extrêmement dangereuse dans la maladie d'Addison, et risque d'entraîner des morts rapides. Les dosages hormonaux apportent non pas un reflet de la carence hormonale, mais la preuve formelle du déficit de la fonction de la glande.

Les dosages des 11-oxystéroïdes connaissent de nombreuses techniques ; les principales sont :

le dosage biologique de VENNING et BROWNE, qui donne un chiffre normal de 60 microgrammes par 24 heures chez l'homme, 45 à 55 chez la femme ;

la méthode colorimétrique de TALBOTT qui donne une normale entre 0,2 et 0,4 mg dans les urines des 24 heures, avec des variations physiologiques entre 0,10 et 0,45 mg par 24 h. ; la technique de LOWENSTEIN CORCORAN et PAGE, qui donne des valeurs normales entre 5 et 8 mg dans les urines des 24 h. : ces chiffres s'abaissent à 1 ou 2 mg dans la maladie d'Addison. Le dosage des 17-cétostéroïdes permet d'étudier la fonction androgénique de la surrénale, et offre le moyen le plus commode d'explorer la fonction de la glande. La technique de CAHEN et SALTER donne comme chiffres normaux d'excrétion dans les urines des 24 heures. : 13 mg chez l'homme et 9 mg chez la femme. Dans les syndromes d'insuffisance surrénale, en particulier de type addisonien, ces chiffres sont toujours abaissés : 4-5 mg chez l'homme, 3 mg chez la femme.

Le test de Thorn, d'apparition récente, a apporté à l'exploration de la fonction surrénale des éléments nouveaux. On utilise l'A.C.T.H., la corticostimuline hypophysaire qui déclenche la sécrétion des hormones corticosurrénales ; à leur tour celles-ci entraînent une chute des lymphocytes et surtout des éosinophiles circulants ; dans les urines, une augmentation du taux d'excrétion de l'acide urique et une légère élévation des 17-cétostéroïdes. Chez l'Addisonien, aucune de ces réactions ne s'observe, et cette absence de modification témoigne de la suppression de la sécrétion

cortico-surrénale, conséquence de la destruction de la glande. Après l'injection intra-musculaire de 25 mg d'hormone, et étant déterminé le taux des éosinophiles circulant et le rapport $\frac{\text{acide-urique}}{\text{créatinine}}$ dans les urines du matin, on renouvelle ces dosages. Dans les conditions normales, le rapport acide urique créatinine dans les urines s'élève, la chute des éosinophiles circulants doit être de plus de 50 %. En cas de maladie d'Addison, ou d'insuffisance surrénale d'autre origine, ces éléments ne sont pratiquement pas modifiés, ou ne subissent qu'une chute peu importante.

En ce qui concerne la cause locale de ce déficit de la fonction surrénalienne, on a longtemps admis que, dans la grande majorité des cas, il s'agissait d'une tuberculose bilatérale frappant les deux glandes.

A côté de causes exceptionnelles, telles que syphilis ou cancer des surrénales, on avait dès le début du siècle envisagé, avec SIMMONDS (1904) une atrophie non tuberculeuse des glandes à l'origine de la maladie d'Addison. Actuellement, certaines statistiques anglo-saxonnes paraissent donner à la rétraction corticale simple une place de plus en plus grande, égale même à celle occupée par la tuberculose. DE GENNES, dans une récente étude, est de cet avis, et précise les aspects cliniques mais, surtout, anatomopathologiques de la rétraction corticale. Dans cette dernière éventualité en effet le tableau clinique ne se distingue pas nettement de la maladie d'Addison par tuberculoses surrénales. La seule différence nette paraît résider dans la lenteur d'évolution du syndrome en cas de rétraction surrénale, la plus longue survie des malades. Une statistique de GUTMAN établie avant qu'un traitement hormonal actif ait été mis au point donne une survie de 13 mois pour les malades d'Addison par tuberculose des surrénales et de 34 mois lorsqu'il s'agissait d'insuffisances rétractiles.

Cette rétraction corticale n'est donc, à tout prendre, qu'une réalité anatomopathologique, apparente déjà microscopiquement, surrénales très petites, introuvables, qualifiées souvent d'aplasiques, ou même considérées comme absentes. Microscopiquement, le cortex est rétréci, aplati, ou réduit à quelques vestiges à la périphérie d'une médullaire saine et normale. La zone réticulée a disparu, quelques groupements rappellent la zone fasciculée, la zone glomérulaire, cette dernière étant la dernière à disparaître. Des nodules pseudo-adénomateux témoignent d'un effort de régénération ; enfin les cellules résiduelles éparses sont toujours entourées d'une infiltration serrée de cellules rondes, surtout des lymphocytes, infiltration qui atteint même la médullaire. Il s'agit en somme d'une destruction élective du cortex, sans signes inflammatoires ni vasculaires : les cellules semblent disparaître par suite d'un processus de nécrose.

L'origine exacte de cette rétraction reste inconnue : aplasie ou hypoplasie congénitales, peu vraisemblable ; origine vasculaire, en contradiction avec l'intégrité des vaisseaux ; origine purement endocrine : la rétraction corticale apparaissant à la suite de sollicitations des surrénales par L'A.C.T.H., sollicitations trop nombreuses entraînant l'épuisement de la glande ; étiologie infectieuse, basée sur la présence de l'infiltration lymphocytaire ; mais les aspects de la rétraction inflammatoire diffèrent profondément de cette rétraction simple ; cause toxique, comme semblerait le démontrer une observation de GOUGEROT sur un cas de pemphigus traité par le moranyl se compliquant de maladie d'Addison ; celle de Wells analogue, le traitement ayant utilisé la germanine.

Ainsi, cette rétraction simple, qui paraît responsable de la moitié des cas de maladie d'Addison, conserve une étiologie obscure, et, comme dans les tuberculoses de la surrénale, les procédés de réanimation de la glande échouent et n'évitent pas l'évolution habituelle, funeste.

Nous arrivons ainsi au dernier point nouvellement soulevé en ce qui concerne la pathogénie de la maladie d'Addison : ses possibilités de guérison. Il existe un certain nombre d'observations qui montrent que le traitement de substitution utilisant la désoxycorticostérone permet de très longues survies. Mais dès qu'on cesse le traitement, les troubles réapparaissent dans toute leur gravité. Cependant avant la découverte des cortines de synthèse, on a pu observer des d'Addisoniens vivant longtemps par le seul recours du sel supplémentaire, jusqu'à ce qu'une poussée évolutive emporte le malade. Il existe une très intéressante observation de DE GENNES et BRICAIRE concernant une grande Addisonienne amenée deux fois aux portes du coma, qui n'a survécu pendant six années que grâce à trois greffes successives de désoxycorticostérone, et qui présente depuis deux ans, bien que privée de tout traitement réel, toutes les apparences de la guérison. A cet état clinique correspondent des taux biologiques satisfaisants d'élimination des 17 et II-cétostéroïdes, montrant par là que les surrénales ont recouvré une activité fonctionnelle proche de la normale. On peut admettre que certains cas de maladie d'Addison dont les lésions glandulaires primitives ont cessé de s'étendre, représentent un équivalent de guérison ; grâce à la survie artificielle accordée par le traitement hormonal à la glande, celle-ci arrive ensuite spontanément à assurer à nouveau un équilibre prolongé. Les cellules endocrines restées saines obtiennent par le traitement hormonal efficace, un sursis, qui leur permet de régénérer, à la manière dont d'autres glandes, thyroïde, ovaire, le font après destruction partielle. C'est alors par un phénomène d'hyperplasie compensatrice que les glandes recouvrent une fonction suffisante pour assurer l'équilibre sans le secours de l'hormonothérapie d'apport, exogène.

*
* *

IV. — TRAITEMENT HORMONAL

Le traitement de la maladie d'Addison par la désoxycorticostérone est aujourd'hui classique. On le réalise en injections, ou en implants. C'est le fond même de la thérapeutique anti-addisonienne.

Cependant pour être actif il faut que ce traitement recourt à des doses élevées, qui entraînent alors des accidents de surdosage dont nous avons déjà eu à parler.

Par ailleurs, la désoxycorticostérone a contre elle de ne s'adresser qu'au trouble du métabolisme minéral, certes le grand responsable de la maladie ; mais les autres troubles, hypoglycémie par carence des II-oxy-corticostéroïdes, et bien d'autres symptômes inquiétants, ne sont nullement influencés par elle. Le traitement prolongé et intensif entraîne parfois des phénomènes artériels et rénaux, des œdèmes, de l'hypertension artérielle.

Ce sont toutes ces raisons qui ont incité les auteurs à utiliser également, dans le traitement de la maladie d'Addison, la cortisone administrée par voie parentérale, et même parfois buccale (ENGLEMAN, M. S. LEVY) ; mais toujours la désoxycorticostérone, à doses abaissées, reste la base du traitement. LEVY pense que la dose quotidienne de 12 *mg* de cortisone par os assure une amélioration subjective et objective, et que la dose de 25 *mg* assure la réponse maxime, le fractionnement de la dose globale n'améliorant pas les résultats. La cortisone paraît éviter la tendance à l'hypoglycémie, sans toutefois modifier la tolérance au glucose ; elle élève quelque peu le taux de l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes sans les ramener à la normale ; elle ne paraît pas agir sur la teneur du sérum en électrolytes. Le taux des II oxy-stéroïdes est élevé de façon inconstante. Le test de ROBINSON, POWER, KEPLER qui traduit, nous l'avons vu, la qualité fonctionnelle des surrénales, a donné selon les cas des réponses normales, ou améliorées.

En somme, la cortisone associée à de petites doses de désoxycorticostérone, ce qui compense la faible activité de la cortisone sur le métabolisme de l'eau, rend le traitement hormonal de substitution beaucoup plus harmonieux, qui se rapproche ainsi du traitement idéal qui serait assuré par les extraits corticaux totaux actifs, très onéreux et dont nous ne disposons pas en quantité suffisante.

On donnera donc des doses quotidiennes de 6 à 25 *mg* en injections, implants, en prise buccale par comprimés dosés à 25 *mg* ou par suspension liquide en sirop ; à ces doses de cortisone on ajoutera des doses faibles de désoxycorticostérone, de l'ordre de un à deux *mmg* par jour. On évite ainsi tous les inconvénients des doses massives, responsables des œdèmes et de l'hypertension.

Il faut noter que l'Addisonien, « pratiquement dépourvu de ses surrénales », supporte admirablement la cortisone, quelqu'en soit la dose. Or, ici des doses faibles, de l'ordre de 25 *mg*, suffisent largement à assurer

l'équilibre. Amélioration subjective, par augmentation des forces physiques de l'endurance, diminution du besoin du sommeil, reprise de l'activité intellectuelle, reprise aussi de l'appétit mais aussi amélioration objective, que traduisent les réponses aux diverses épreuves et dosages, électro-encéphalogramme compris. Le prix encore élevé de la cortisone seul limite l'extension du traitement mixte, désoxycorticostérone-cortisone, à tous les Addisoniens.

C'est pourquoi la cortisone reste encore réservée à certaines catégories d'Addisoniens :

formes graves de la maladie,

formes hypoglycémiques ;

enfin et peut-être surtout, malades qui supportent mal les doses nécessaires d'acétate de désoxycorticostérone, et qui répondent à ce traitement par la constitution d'œdèmes et d'hypertension sèche.

Dans les formes très graves, ou au cours des poussées aiguës de la maladie d'Addison, les extraits cortico-surrénaux totaux représenteraient évidemment la meilleure, sinon la seule, planche de salut.

C'est en leur absence que la cortisone trouve l'une de ses meilleures indications. On la donnera alors à la dose quotidienne de 100 à 200 mg associée aux injections répétées de désoxycorticostérone. Dès que le cap dangereux de la poussée aiguë de la maladie sera franchie, la cortisone sera ramenée à des doses plus faibles.

AUBERTIN et BERGOUIGNAN ont récemment rapporté l'observation d'une Addisonienne typique dont l'insuffisance surrénale, très lentement progressive fut caractérisée par l'installation d'une contraction musculaire douloureuse frappant les membres inférieurs et la partie inférieure du tronc, et réalisant une plicature lombo-crurale avec flexion et adduction forcées des genoux. Ce syndrome musculaire fut aggravé par une implantation massive de pellets de désoxycorticostérone, qui par ailleurs améliorèrent nettement l'état général. Mais il fut par contre amélioré de façon spectaculaire par les injections de cortisone qui eurent aussi dans le cas présent une action très remarquable sur la mélanodermie et sur l'état général de la malade. Il semble que ce syndrome musculaire réversible rare mais non exceptionnel au cours des formes très lentes de la maladie d'Addison relève directement d'un déséquilibre des sécrétions corticosurrénales plutôt que d'une insuffisance totale de la glande.

En somme, le traitement de la maladie d'Addison reçoit, avec l'emploi de la cortisone associée à la désoxycorticostérone, une orientation nouvelle, et l'on peut dire que la cortisone assure un progrès remarquable dans la thérapeutique de cette affection : en dehors des poussées évolutives, la cortisone ajoutée à la DOCA permet un équilibre quasi-parfait avec des doses faibles des deux corps, sans entraîner les risques que comporte l'usage prolongé et à doses plus élevées et de l'un et de l'autre de ces corps.

On est encore amené actuellement à choisir les cas dans lesquels la cortisone sera associée à la désoxycorticostérone, car la cortisone reste d'emploi délicat, onéreux, et d'accession relativement difficile. Ce sont donc par priorité les cas en poussée aiguë ou subaiguë, ou impossibles à équilibrer de façon satisfaisante avec la désoxycorticostérone seule : l'hypertension artérielle, manifestations rhumatismales, hypoglycémie.

Mais l'idéal serait de faire bénéficier de la cortisone tous les cas de maladie d'Addison.

V. — CONCLUSIONS

I. — Bien que décrite depuis bientôt un siècle, la maladie d'Addison pose encore au clinicien un certain nombre de problèmes, les uns dogmatiques : pathogénie, les autres pratiques : traitement. Il nous a paru intéressant, étant donné les acquisitions réalisées ces dernières années dans ces deux domaines, de reprendre dans son ensemble le problème pathogénique et thérapeutique de la maladie d'Addison et cela à deux points de vue bien définis :

a) — le rôle joué, dans cette affection, par la tuberculose bilatérale des surrénales d'une part, par la rétraction simple du cortex de ces glandes d'autre part ;

b) — l'amélioration des résultats thérapeutiques obtenus par la désoxycorticostérone, lorsqu'à cette hormone administrée en injections ou en implants, on associe la cortisone.

II. — La notion de rétraction corticale comme cause de l'insuffisance surrénale de type Addisonien, connue depuis le début du siècle, s'est confirmée à la lumière des examens anatomopathologiques ; actuellement on admet que 50 % des cas de maladie d'Addison relèvent non pas de la tuberculose des surrénales, mais de cette aplasie simple entraînant un effondrement fonctionnel plus ou moins total ; mais des signes histologiques de régénérescence cellulaire nous incitent à penser que de tels cas évoluent sur un mode plus bénin, plus prolongé, et que l'insuffisance surrénale est peut-être ici réversible.

III. — Il existe quelques rares cas de maladie d'Addison qui, à la suite du traitement substitutif prolongé par la désoxycorticostérone, ont paru atteindre la guérison. Il faudrait que de tels cas se multiplient et surtout soient étudiés par les épreuves fonctionnelles surrénaliennes — dont nous avons rappelé les principales — pour que l'on puisse conclure à la guérison véritable.

IV. — La découverte de la cortine, la synthèse de la désoxycorticostérone, son emploi enfin chez les Addisoniens, ont profondément modifié le pronostic vital au moins immédiat de ces malades. Cependant la DOCA doit être donnée à doses fortes et prolongées, ce qui entraîne des accidents graves, et ne met pas à l'abri des poussées aiguës, souvent fatales. L'utilisation, associée à la désoxycorticostérone, de la cortisone

à marqué un très net progrès dans le traitement de la maladie. Cette association, qui est encore réservée aux poussées addisoniennes aiguës, aux malades ne tolérant pas la desoxycorticostérone, devra dans l'avenir être utilisée systématiquement, car elle permet la réduction des doses de chaque hormone, donc la réduction de leurs accidents.

Vu :

Le Président de Thèse :

signé : DE GENNES.

Vu :

Le Doyen :

signé : BINET.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

signé : JEAN SARRAILH.

VI. — INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

- E. AUBERTIN.
M. BERGOUIGNAN. Syndrome de contracture musculaire au cours de la maladie d'Addison. Action bienfaisante de la cortisone. Réun. Endocrinol. Langue Fr. Paris, 3 juillet 1951.
- G. BICKEL. L'hormone hypophysaire surrénocorticotrope (ACTH) et ses applications thérapeutiques. Presse Méd. LVIII, p. 1007-1010, 27-9-50.
- R. BROCARD. Maladie d'Addison dans sa sixième année de traitement par implantation de cristaux d'acétate de désoxycorticostérone. Soc. Méd. Lille, 27 mai 1949.
- F. COSTE.
F. DELBARRE.
F. LAURENT.
Mme F. LACRONIQUE. Problèmes posés par l'emploi thérapeutique de la cortisone et de l'A.C.T.H. Presse Méd. LVIII, p. 1337-1341, 29 nov. 1950.
- E. P. ENGLEMAN.
M. A. KRUPP.
P. KUNKEL. The oral use of cortisone suspension in syrup. Journ. Am. Med. Assoc. CXLV, p. 402-403. 10 fév. 1951.
- L. DE GENNES. Accidents simulant le rhumatisme articulaire aigu chez les Addisoniens traités par la désoxycorticostérone. Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 13 juin 1947.
- L. DE GENNES. Hypertension artérielle au cours du traitement de la maladie d'Addison traitée par la désoxycorticostérone. Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 13 juin 1947.
- L. DE GENNES.
H. BRICAIRE. La maladie d'Addison peut-elle guérir ? Presse Méd. LVII, p. 937-938, 1949.
- L. DE GENNES.
H. BRICAIRE.
R. TOURNEUR. Les indications de la cortisone dans la maladie d'Addison. Réun. Endocrin. Langue Fr. Paris, 3 juil. 1951.
- L. DE GENNES. La cortisone dans le traitement de la maladie d'Addison. Presse Méd. LIX, p. 1598, 1^{er} déc. 195

- L. DE GENNES.
H. BRICAIRE.
A. BUGE.
- La maladie d'Addison par rétraction corticale.
Presse Méd. LX, p. 1355-1356, 11 oct. 1952.
- H. GOUGEROT.
A. AZERAD.
Ch. GRUPPER.
- Insuffisance surrénale (maladie d'Addison) après traitement d'un pemphigus par le Moranyl et l'auroéomycine. Nouvelle poussée de pemphigus au cours du traitement d'entretien de la maladie d'Addison par la cortisone.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, p. 714-724, 13 juin 1952.
- D. KUHLMANN.
- A propos du traitement de la maladie d'Addison par l'acétate de désoxycorticostérone.
Presse Méd. LV, p. 284-285, 26 avril 1947.
- LAMBERT.
R. TAGNON.
- Applications thérapeutiques de l'A.C.T.H. et des hormones du cortex surrénal.
XXXVIII^e Congrès Fr. Méd. Bruxelles, 30 septembre 1951.
- M. S. LEVY.
- Oral use of cortisone in chronic adrenal cortical insufficiency. Study of six cases.
Journ. Am. Med. Assoc. CXLIX, p. 411-415, 31 mai 1952.
- A. LICHTWITZ
et collab.
- Le comportement cellulaire après cortisone et désoxycorticostérone dans l'insuffisance surrénale.
XXXVIII^e Congrès Fr. Méd. Bruxelles, 30 septembre 1951.
- R. MACH.
- Etude des effets de l'hormone hypophysaire corticotrope dans la maladie d'Addison et la maladie de Charcot.
Centenaire Soc. Méd. Hop. Paris, 22 oct. 1949.
- W. M. O'DONNELL.
S. S. FAJANS.
J. G. WEINBAUM.
- Human adrenal cortex after administration of ACTH and cortisone : morphologic changes.
Arch. Int. Med. LXXXVIII, p. 28-41, juillet 1951.
- G. A. PERERA.
- Clinical and metabolic study of II - dehydro-17 - hydroxy - corticosterone acetate (Kendall compound E) in hypertension, Addison disease and diabetes mellitus.
Am. Journ. Med. VII, p. 56-69, juil. 1949.
- R. G. SPRAGUE.
- Effects of synthetic II-dehydrocorticosterone (compound A) in a subject with Addison's disease.
Am. Journ. Med. IV, p. 175-185, fév. 1948.
- R. G. SPRAGUE.
M. H. POWER.
H. L. MASON.
- Physiological effects of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in man.
Journ. Am. Med. Assoc. CXLIV, p. 1341-1346, 16 décembre 1950.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

I. AVANT-PROPOS	13
II. HISTORIQUE.....	15
III. PATHOGENIE	19
IV. TRAITEMENT HORMONAL	25
V. CONCLUSIONS	27
VI. INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES	29

Imprimerie E. PIGELET
189-191, boulevard Voltaire,
— PARIS (XI^e) —

